

Deficiencia de Desmogleína-4 exacerba el agrandamiento de nódulos linfáticos y disminuye niveles de inmunoglobulinas en respuesta a un desafío inmune.

Nadal Morcos, Mercedes¹; Santander, Agostina¹; Sánchez, María Belén^{2,3};
Mackern-Oberti, Juan Pablo^{1,3}

¹ Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas.

² Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo - CONICET

³ Universidad Juan Agustín Maza (Mendoza), Facultad de Ciencias Veterinarias y Ambientales.

Correo electrónico de contacto: jmackern@mendoza-conicet.gob.ar

Recibido: 8 de setiembre de 2025 – Aceptado: 8 de octubre de 2025

Palabras clave: Desmogleina 4, Keratinocito, Inflamación, Inmunidad, Piel.

Keywords: Desmoglein 4, Keratinocyte, Inflammation, Immunity, Skin.

Introducción: Las desmogleínas (Dsg) son moléculas transmembrana tipo cadherina localizadas en desmosomas, fundamentales para la adhesión celular y procesos de diferenciación, proliferación y señalización (Getsios et al., 2004; Brennan et al., 2007). En la epidermis, su expresión varía según la diferenciación queratinocitaria: Dsg2 y Dsg3 predominan en capas basales, mientras Dsg1 y Dsg4 se expresan en capas superiores (Kottke et al., 2006). La Dsg4, además, se encuentra fuertemente asociada a la función del folículo piloso (Bazzi et al., 2006).

Alteraciones en Dsg2 y Dsg3 inducen desregulación proliferativa y pérdida de integridad tisular (Merritt et al., 2002). La deficiencia de Dsg4 se vincula con diferenciación aberrante del folículo piloso (Kljuic et al., 2003), pero su papel en la respuesta inmune cutánea permanece inexplorado.

Recientemente demostramos que ratas deficientes en Dsg4 presentan lesiones inflamatorias severas frente a imiquimod (IMQ), agonista TLR7, asociadas con infiltración leucocitaria y citocinas proinflamatorias, semejantes a lesiones psoriasiformes (Moreno-Sosa et al., 2021). Estos datos sugieren que Dsg4 modula la respuesta inflamatoria cutánea. Sin embargo, se desconoce su impacto en la inducción de anticuerpos y en la respuesta inmune adaptativa específica de antígeno.

Objetivo: Determinar el rol de Dsg4 en la modulación de la respuesta inmune adaptativa específica de antígeno inducida en piel.

Hipótesis: La deficiencia de Dsg4 altera la respuesta inflamatoria cutánea, comprometiendo la función de los ganglios linfáticos drenantes y la inmunidad adaptativa.

Objetivos específicos:

- Analizar el impacto de la deficiencia de Dsg4 en la inducción de linfocitos T específicos frente a OVA.
- Evaluar el efecto de la deficiencia de Dsg4 en la generación de anticuerpos anti-OVA.
- Identificar citocinas cutáneas que regulen la inmunogenicidad de células dendríticas tras estímulo inflamatorio.
- Determinar la expresión en queratinocitos de ligandos para receptores T mediante inmunohistoquímica post-estimulación con IMQ.

Metodología: Se utilizaron ratas hembra OFA, carentes de pelo por delección en Dsg4 sobre fondo Sprague Dawley, y ratas SD control. Todas tenían 8 semanas y se mantuvieron en condiciones estándar, con agua y alimento ad libitum. Los procedimientos fueron aprobados por CICUA de la Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo (protocolo nº 88/2016, renovado 2019 y 2022).

Para inducir dermatitis psoriasiforme se aplicaron 100 mg de crema de IMQ al 5% (Miquimod®, Lazar) o vaselina sobre 4 cm² de piel dorsal durante 3 días consecutivos por dos semanas (días 0–3). El día 15 se realizó eutanasia. Se conformaron 4 grupos: 1) SD sin tratar, 2) SD IMQ, 3) Dsg4 nulo sin tratar, 4) Dsg4 nulo IMQ. Se obtuvieron muestras cutáneas para histología (H&E, tricrómico de Masson, azul de toluidina) y ganglios axilares y bazo para análisis de peso.

Para evaluar la inmunidad humoral, las ratas fueron inmunizadas con ovoalbúmina (OVA) intradérmica, acompañada tópicamente de IMQ o vaselina como adyuvante. A los 7 días recibieron un refuerzo con OVA sin adyuvante. El día 15 se colectó suero, y los anticuerpos anti-OVA se midieron por ELISA indirecto con anti-rat μ y γ conjugados a peroxidasa (SIGMA, US). Grupos conformados: 1) SD OVA, 2) SD IMQ-OVA, 3) Dsg4 nulo OVA, 4) Dsg4 nulo IMQ-OVA.

Resultados: Se evidenció una asociación entre la deficiencia de Dsg4 y la exacerbación de dermatitis psoriasiforme. En respuesta a IMQ, las ratas OFA presentaron lesiones cutáneas intensas con costras y eritema, mientras que las SD tratadas con IMQ mostraron solo eritema leve (Figura 1). Histológicamente, las ratas Dsg4 nulo IMQ exhibieron marcada infiltración leucocitaria dérmica, hiperqueratosis, paraqueratosis y engrosamiento epitelial, en contraste con SD IMQ.

Deficiencia de Desmogleína-4 exacerbaba el agrandamiento de nódulos linfáticos y disminuye niveles de inmunoglobulinas en respuesta a un desafío inmune.



Figura 1. Lesiones cutáneas exacerbadas debidas a la ausencia de Dsg4 en respuesta a IMQ. Dsg 4 (ratas deficientes en Dsg4); SD (ratas Sprague-Dawley); IMQ (imiquimod). IMQ fue administrado en forma tópica por tres días consecutivos por dos semanas consecutivas.

El análisis de cortes semifinos teñidos con azul de toluidina confirmó estas alteraciones y reveló además desorganización en la disposición de las células basales (Figura 2A y 2B). En cambio, la tinción con tricrómico de Masson no mostró diferencias en el tejido conectivo entre tratamientos ni cepas (Figura 2C). Estos hallazgos confirman que la ausencia de Dsg4 potencia la respuesta cutánea a IMQ.

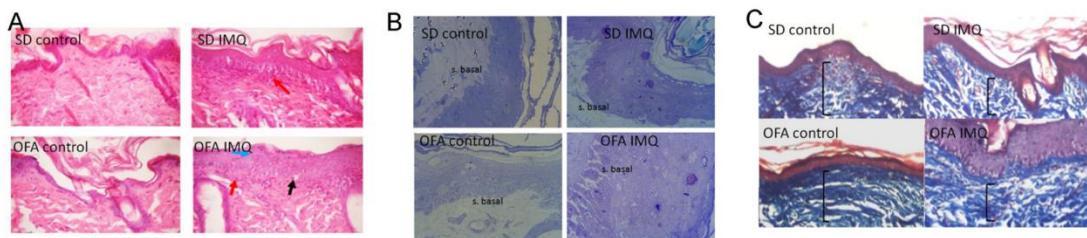


Figura 2. Estudios histológicos de la respuesta cutánea a IMQ en ratas deficientes en Dsg4 y ratas SD controles. A, cortes de piel tratada con IMQ de ratas Dsg4 nulo y SD controles teñidas con hematoxilina eosina. La flecha negra marca la degeneración hidrópica, la flecha azul marca la hiperqueratosis y la flecha roja infiltrado mononuclear. B, cortes semifinos de piel tratados con IMQ o controles sin tratamiento coloreados con azul de toluidina. S. Basal, estrato basal. C, cortes de piel coloreados con tinción Tricrómico de Masson para evidenciar tejido conectivo dérmico. En este caso el tratamiento con IMQ no evidenció diferencias en ratas Dsg4 y SD controles.

En cuanto al compromiso de ganglios linfáticos drenantes, la deficiencia de Dsg4 no modificó su tamaño en condiciones basales. Sin embargo, las ratas Dsg4 nulo desarrollaron un agrandamiento exacerbado, de aproximadamente 2,5 veces respecto de las SD (Figura 3A y 3B). Esto sugiere que la respuesta epidérmica exacerbada impacta sobre los ganglios linfáticos regionales. En contraste, el peso esplénico no se modificó entre cepas (Figura 3C).

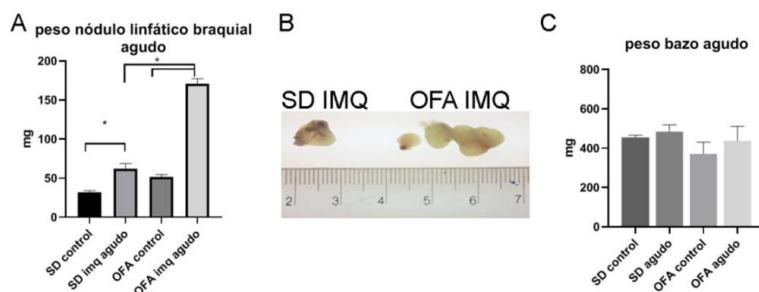


Figura 3. Respuesta de ganglios linfáticos frente a imiquimod en ratas deficientes en Dsg4. A, peso de nódulos linfáticos braquiales en respuesta aguda a IMQ de ratas OFA Dsg4 nulo y ratas SD. B, fotografía de ganglios linfáticos braquiales de SD y OFA tratados con IMQ. C, peso del bazo de ratas OFA Dsg4 nulo y SD controles y tratadas con IMQ tópico como una medida del alcance sistémico de la respuesta a IMQ.

Finalmente, evaluamos la respuesta humoral adaptativa frente a OVA administrada intradérmica, combinada con aplicación tópica de IMQ. Sorprendentemente, la inducción de anticuerpos específicos se encontró comprometida: los niveles séricos de IgM e IgA fueron menores en ratas Dsg4 nulo y Dsg4 nulo IMQ en comparación con SD y SD IMQ (Figura 4A y 4B).

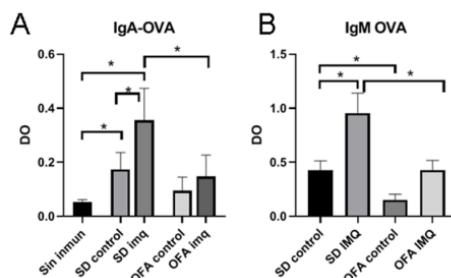


Figura 4. Respuesta inmune humoral específica frente a un desafío intradérmico seguido de administración tópica de IMQ. A, niveles de IgA sérica específica para OVA en ratas sin exposición a OVA y ratas desafadas con OVA e IMQ. B, niveles de IgM sérica específica para OVA en ratas desafadas con OVA e IMQ. Todos estos parámetros fueron desarrollados por la técnica de ELISA indirecto.

Discusión: Nuestros resultados sugieren que Dsg4 regula la función de los queratinocitos para controlar la expresión de genes inflamatorios, manteniendo la homeostasis cutánea y modulando la respuesta inmune regional. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que demuestra que la deficiencia de Dsg4 compromete la inducción de una respuesta humoral.

Observamos que la ausencia de Dsg4 intensificó la respuesta cutánea a IMQ, con un fenotipo inflamatorio severo y lesiones psoriasiformes (Moreno-Sosa et al., 2021). Asimismo, la hipertrofia de ganglios linfáticos drenantes en ratas deficientes sugiere que las alteraciones epidérmicas impactan las células inmunes locales, en concordancia con la linfadenitis dermatopática descrita en humanos (Garces et al., 2020). La estimulación antigénica persistente y la producción de citocinas inducen migración de

células presentadoras de antígeno hacia ganglios regionales. Según nuestras búsquedas, este es el primer reporte que vincula una desmogleína con la respuesta linfática.

Finalmente, la atenuación de la respuesta específica frente a OVA en ratas Dsg4 nulo coincide con reportes que muestran que células dendríticas captan antígenos peptídicos mediante estructuras dependientes de uniones estrechas tipo tight junction (Ouchi et al., 2011).

Conclusión: Una expresión adecuada de Dsg4 en queratinocitos restringe la señalización inflamatoria tras estímulo con IMQ, previniendo una inflamación dañina. La deficiencia de Dsg4 promueve la sobreproducción de quimiocinas proinflamatorias, agrandamiento ganglionar y una respuesta humoral disminuida. Estos resultados destacan a Dsg4 como un modulador clave de la respuesta inflamatoria cutánea y adaptativa. Su estudio podría tener aplicaciones clínicas en la clasificación y seguimiento de enfermedades dermatológicas mediadas por el sistema inmune.

Bibliografía

1. Bazzi, H., Getz, A., Mahoney, M. G., Ishida-Yamamoto, A., Langbein, L., Wahl, J. K., 3rd, & Christiano, A. M. (2006). Desmoglein 4 is expressed in highly differentiated keratinocytes and trichocytes in human epidermis and hair follicle. *Differentiation*, 74(2-3), 129-140. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2006.00061.x>
2. Bodenlenz, M., Prietl, B., Florian, P., Subramaniam, A., Kainz, S., Rauter, G., . . . Sinner, F. (2017). 502 Characterization of the Psoriasis-like Inflammation in the Imiquimod Rat Model using Dermal Open Flow Microperfusion. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(10, Supplement 2), S278. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.698>
3. Bong, A. B., Bonnekoh, B., Franke, I., Schon, M., Ulrich, J., & Gollnick, H. (2002). Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatology*, 205(2), 135-138. <https://doi.org/10.1159/000063904>
4. Brennan, D., Hu, Y., Joubeh, S., Choi, Y. W., Whitaker-Menezes, D., O'Brien, T., . . . Mahoney, M. G. (2007). Suprabasal Dsg2 expression in transgenic mouse skin confers a hyperproliferative and apoptosis-resistant phenotype to keratinocytes. *J Cell Sci*, 120(Pt 5), 758-771. <https://doi.org/10.1242/jcs.03392>

5. Garces, S., Yin, C. C., Miranda, R. N., Patel, K. P., Li, S., Xu, J., . . . Medeiros, L. J. (2020). Clinical, histopathologic, and immunoarchitectural features of dermatopathic lymphadenopathy: an update. *Mod Pathol*, 33(6), 1104-1121. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0440-4>
6. Getsios, S., Huen, A. C., & Green, K. J. (2004). Working out the strength and flexibility of desmosomes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5(4), 271-281. <https://doi.org/10.1038/nrm1356>
7. Holthofer, B., Windoffer, R., Troyanovsky, S., & Leube, R. E. (2007). Structure and function of desmosomes. *Int Rev Cytol*, 264, 65-163. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(07\)64003-0](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(07)64003-0)
8. Kljuic, A., Bazzi, H., Sundberg, J. P., Martinez-Mir, A., O'Shaughnessy, R., Mahoney, M. G., . . . Christiano, A. M. (2003). Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell*, 113(2), 249-260.
9. Kottke, M. D., Delva, E., & Kowalczyk, A. P. (2006). The desmosome: cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci*, 119(Pt 5), 797-806. <https://doi.org/10.1242/jcs.02888>
10. Merritt, A. J., Berika, M. Y., Zhai, W., Kirk, S. E., Ji, B., Hardman, M. J., & Garrod, D. R. (2002). Suprabasal desmoglein 3 expression in the epidermis of transgenic mice results in hyperproliferation and abnormal differentiation. *Mol Cell Biol*, 22(16), 5846-5858.
11. Moreno-Sosa, T., Sanchez, M. B., Pietrobon, E. O., Fernandez-Munoz, J. M., Zoppino, F. C. M., Neira, F. J., . . . MackernOberti, J. P. (2021). Desmoglein-4 Deficiency Exacerbates Psoriasiform Dermatitis in Rats While Psoriasis Patients Displayed a Decreased Gene Expression of DSG4. *Front Immunol*, 12, 625617. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625617>
12. Ouchi, T., Kubo, A., Yokouchi, M., Adachi, T., Kobayashi, T., Kitashima, D. Y., . . . Nagao, K. (2011). Langerhans cell antigen capture through tight junctions confers preemptive immunity in experimental staphylococcal scalded skin syndrome. *J Exp Med*, 208(13), 2607-2613. <https://doi.org/10.1084/jem.20111718>